



УКРАЇНА

(19) UA (11) 91988 (13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/00

A61K 38/12

A61K 31/451

A61K 31/55

A61P 1/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ОСНОВІ АНТАГОНІСТІВ NK2 ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У ПЕДІАТРИЇ

1

2

(21) a200705837

(22) 26.10.2005

(24) 27.09.2010

(86) PCT/EP2005/055575, 26.10.2005

(31) FI2004A000221

(32) 27.10.2004

(33) IT

(46) 27.09.2010, Бюл.№ 18, 2010 р.

(72) АЛЕОТТИ АЛЬБЕРТО, ІТ, АЛЬТАМУРА МАРІА,  
ІТ, МАДЖІ КАРЛО АЛЬБЕРТО, ІТ

(73) ЛАБОРАТОРІ ГІДДОТТИ С.П.А., ІТ

(56) GIULIANI S ET AL: "EFFECT OF A  
TACHYKININ NK2 RECEPTOR ANTAGONIST,  
NEPADUTANT, ON CARDIOVASCULAR AND  
GASTROINTESTINAL FUNCTION IN RATS AND  
DOGS" EUROPEAN JOURNAL OF  
PHARMACOLOGY, AMSTERDAM, NL, vol. 415,  
2001, pages 61-71WO 01/29066 A (MENARINI RICERCHE S.P.A.;  
PERROTTA, ENZO; GIANNOTTI, DANILO;  
ALTAMURA), 26.04.2001WO 03/037916 A (MENARINI RICERCHE S. P.A.;  
SISTO, ALESSANDRO; CACIAGLI, VALERIO;  
ALTAMURA), 08.05.2003WO 96/28467 A (A. MENARINI INDUSTRIE  
FARMACEUTICHE RIUNITE S. P.L; ARCAMONE,  
FEDERICO), 19.09.1996WO 2004/037266 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS  
PHARMA GMBH; CHARMAN, CHRISTINE;  
FOZARD, JOHN, R), 06.05.2004(57) 1. Застосування антагоніста тахікініну для  
виготовлення фармацевтичних композицій, що  
мають придатну для перорального введення фор-  
му і придатні для застосування у педіатрії для лі-  
кування колік у немовлят, причому антагоніст тахі-  
кініну є антагоністом NK2, вибраним з наведеної  
нижче групи:цикло((Asn(β-D-2-деоксі-2-ацетамідо-Glc)-Asp-Trp-  
Phe-Dap-Leu)цикло(2β-5β)) (непадутант);цикло((Asn(β-D-галактопіранозил)-Asp-Trp-Phe-  
Dap-Leu)цикло(2β-5β));цикло((Asn(4-O-(α-D-Glc)-(β-D-Glc)-Asp-Trp-Phe-  
Dap-Leu)цикло(2β-5β));цикло((Dap(лактобіоніл)-Asp-Trp-Phe-Dap-  
Leu)цикло(2β-5β)).2. Застосування за п. 1, причому антагоніст NK2  
являє собою непадутант.3. Застосування за п. 1, причому згадана форма  
для перорального введення являє собою краплі  
для педіатрії або сироп.4. Застосування за будь-яким з пп. 1-3, причому  
антагоніст тахікініну використовують у концентра-  
ції від 0,01 мг/мл до 50 мг/мл.5. Застосування за п. 4, причому антагоніст тахікі-  
ніну використовують у концентрації від 0,1 мг/мл  
до 10 мг/мл.6. Фармацевтична композиція для перорального  
введення для застосування у педіатрії, яка містить  
антагоніст тахікініну, у формі крапель для педіатрії  
або сиропу, причому антагоніст тахікініну є антаго-  
ністом NK2, вибраним з наведеної нижче групи:цикло((Asn(β-D-2-деоксі-2-ацетамідо-Glc)-Asp-Trp-  
Phe-Dap-Leu)цикло(2β-5β)) (непадутант);цикло((Asn(β-D-галактопіранозил)-Asp-Trp-Phe-  
Dap-Leu)цикло(2β-5β));цикло((Asn(4-O-(α-D-Glc)-(β-D-Glc)-Asp-Trp-Phe-  
Dap-Leu)цикло(2β-5β));цикло((Dap(лактобіоніл)-Asp-Trp-Phe-Dap-  
Leu)цикло(2β-5β)).7. Фармацевтична композиція за п. 6, яка **відріз-  
няється** тим, що антагоніст NK2 являє собою не-  
падутант.8. Фармацевтична композиція за п. 6, яка **відріз-  
няється** тим, що концентрація антагоніста тахікіні-  
ну становить від 0,01 мг/мл до 50 мг/мл.9. Фармацевтична композиція за п. 8, яка **відріз-  
няється** тим, що концентрація антагоніста тахікіні-  
ну становить від 0,1 мг/мл до 10 мг/мл.

(13) C2

(11) 91988

(19) UA

10. Харчовий продукт для годування немовлят, який містить фармацевтичну композицію за будь-яким з пп. 6-9.

11. Харчовий продукт за п. 10, який відрізняється тим, що являє собою молоко.

Цей винахід стосується фармацевтичних композицій, які містять антагоніст тахікінінів, зокрема, нейрокініну А, для лікування колік у немовлят.

Тахікініни являють собою групу нейропептидів, до якої входять речовина Р (SP), нейрокінін А (NKA) та нейрокінін В (NKВ), рецептори яких широко розповсюджені у центральній та периферичній нервових системах.

Зокрема, рецептор NKA (NK2) широко експресований у периферичній нервовій системі ссавців. До різноманітних ефектів, які спричиняються селективною стимуляцією рецептора NK2, належать модулювання скорочування гладеньких м'язів та чутливості внутрішніх органів до болю. Антагоністи NK2 можуть розглядатися як засоби, здатні регулювати надмірне скорочування гладеньких м'язів при будь-яких патологічних станах, наприклад, при подразненнях або спазмах, при яких вивільнення тахікінінів сприяє розвитку розладу. Зокрема, бронхоспазматичний компонент астми, кашель, подразнення легенів, подразнення кишечника, спазми кишечника, локальні спазми сечового міхура та уретри при циститі, ниркові інфекції та коліки можна вважати станами, при яких введення в організм антагоніста NK2 може бути терапевтично ефективним (Магнан та ін. - A.L. Magnan et al., *Neuropeptides*, 1993, 24, 199). Останнім часом можливою терапевтичною мішенню для антагоністів тахікінінів вважається також синдром подразненої кишки (IBS) (Камільєрі - M. Camilleri, *Gastroenterology*, 2001, 120, 652). IBS клінічно характеризується хронічним болем у животі, пов'язаним із порушенням стану кишечника (запором та/або діареєю). У пацієнтів, що страждають на IBS, спостерігається знижений больовий поріг стосовно до болів у внутрішніх органах: це означає, що подразники внутрішніх органів при низькій інтенсивності (наприклад, розширення ободової кишки), які не сприймаються здоровими людьми як болісні, навпаки, відчуються пацієнтами з IBS як болісні та виснажливі (вісцеральна гіпералгезія).

У минулому терапевтичні заходи з усунення болю у пацієнтів з IBS були спрямовані на зміну перистальтики кишечника шляхом застосування протиспазматичних, проносних та посилюючих перистальтику засобів або протипроносних засобів. Останнім часом вісцеральна гіпералгезія вважається принциповим патофізіологічним явищем у симптоматиці IBS (Майєр та Гебгарт - E.A. Mayer, F.G. Gebhart, *Gastroenterology*, 1994, 107, 271). Зроблено висновок, що лікарські засоби, здатні коригувати вісцеральну гіпералгезію, можуть значно вдосконалити лікування IBS.

На тваринних моделях з'ясовано, що антагоністи NK2 здатні послаблювати вісцеральну гіперчутливість, спричинену різноманітними подразниками (Антон та ін. - P.M. Anton et al., Pain, 2001, 92, 219; Маклін та ін. - P.G. McLean et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 1997, 337, 279).

У патентній літературі за кілька років описано різноманітні сполуки, що виявляють антагоністичну активність стосовно тахікінінів взагалі та стосовно NKA зокрема. Відомі також приклади сполук, які мають характеристики змішаних антагоністів NK2/NK3, NK1/NK2 та NK1/NK2/NK3.

У WO 93/21227 описано антагоністи NK2 біциклічної будови; їхня низька водорозчинність до цього часу заважає будь-якому можливому застосуванню цих сполук як фармацевтичних засобів, незважаючи на їхню активність *in vitro*, яка становить певний інтерес.

У EP815126 описано антагоністи NK2 такої самої біциклічної будови, як сполуки за WO 93/21227, але із введеним до складу молекули гідрофільним фрагментом, який забезпечує їхню більшу придатність для розроблення фармацевтичних засобів. Одна зі сполук, описаних у EP815126, а саме непадутант, коригує гіпералгезію у тваринних моделях IBS (Тулуз - M. Toulouse, Br. J. Pharmacol., 2000, 129, 193).

Незважаючи на це, антагоністи NK2, описані у EP815126, виявляють ще недостатню біодоступність при пероральному введенні, яка зумовлює повну незадовільність їх застосування цим шляхом. Зокрема, непадутант виявив дуже низьку біодоступність (1%) при пероральному введенні у формі розчину пацюкам (Ліппі - A. Lippi et al., *Drug Metab. Disp.*, 1998, 26, 1077) та у формі сухої порошку людям-добровольцям.

З численних прикладів патентної літератури, яка стосується цього предмету, можна згадати WO 0129066, де описано моноциклічні антагоністи NK2, та WO 03037916, де описано антагоністи NK2 лінійної будови з основними характеристиками.

Коліки немовлят (IC) є широко розповсюдженим розладом у немовлят, причина якого точно не з'ясована. Надмірний плач, очевидно, має місце як реакція на болісні скорочення кишечника, пов'язані, можливо, з алергією на коров'яче молоко, непереносністю лактози або метеоризм під час фізіологічного дозрівання шлунково-кишкового тракту, яке може характеризуватися тимчасовим підвищенням чутливості кишечника. Коліки немовлят уражають дітей як при грудному, так і при штучному вигодовуванні. Незважаючи на сприятливе та короточасне клінічне протікання колік немовлят, вони є дуже напруженим процесом для батьків, які часто шукають медичної допомоги.

Серед лікарських засобів, які звичайно пропонуються та застосовуються з різною ефективністю при коліках у дорослих, відома лише незначна кількість таких, які є потенційно придатними (або принаймні розглядаються як потенційно придатні) для лікування колік немовлят. Це зумовлюється тим, що етіопатогенез при коліках немовлят не можна з'ясувати з будь-яким шлунково-кишковим розладом у дорослих, а також неможливістю застосування випробуваних на дорослих лікарських засобів на педіатричному рівні при одночасному

гарантуванні безпечності та переносності. Ця обставина заважає застосуванню антихолінергічних засобів для лікування колік у немовлят у зв'язку з виникненням негативних ефектів (Уільямс та ін. - J. Williams et al., British Med. J. 1984, 288: 901); різноманітні спроби втручання у харчування немовлят із терапевтичною метою не спричинили клінічно значущих результатів (Уейд та ін. - S. Wade et al., British Med. J. 2001, 323: 437). Застосування лікарських засобів, які поглинають кишкові гази (полісілоксанів, симетикону) також є сумнівним внаслідок відсутності клінічних свідчень (ефект виявляється не кращим, ніж при застосуванні плацебо; Меткаф та ін. - T.J. Metcalf et al., Pediatrics, 1994, 94: 29-34; Даніельсон та ін. - B. Danielsson et al., Acta Paediatr. Scand. 1985, 74: 446-450).

З огляду на вищезгадану відмінність кишкових розладів у дорослих та колік немовлят, застосування антагоністів тахікінінів, зокрема, антагоністів NK2 або змішаних антагоністів NK2/NK3, NK1/NK2 та NK1/NK2/NK3, для лікування колік немовлят до цього часу ніколи не пропонувалося.

Незважаючи на відсутність певних висновків, що пояснювали б причини колік у немовлят, несподівано виявлено, що лікарський засіб, здатний блокувати больову симптоматику та надмірну перистальтику кишечника без зміни основних функцій кишечника немовляти, може бути успішно застосований у терапії колік немовлят.

З урахуванням цього при виготовленні фармацевтичних композицій, ефективних при лікуванні колік немовлят, можна використати профіль активності, який виявляють антагоністи NK2 або змішані антагоністи NK2/NK3, NK1/NK2 та NK1/NK2/NK3.

Дійсно, при застосуванні до дитинчат пацюків антагоністи NK2 виявили придатність для запобігання підвищеній швидкості проходження вмісту через кишечник, індукованій введенням селективного агоніста NK2, без впливу на основну перистальтику кишечника.

Таку активність, продемонстровану на дитинчатах пацюків, можна використати як основу для прогнозування лікування колік у дитинчат ссавців взагалі, зокрема, у немовлят.

У EP815126 описано низку антагоністів NK2, зокрема, непадутант, як потенціальні лікарські засоби для лікування патологічних станів у дорослих.

Однак було зазначено, що при випробуваннях цих антагоністів, у тому числі непадутанту, як на тваринах, так і на людях, виникали ускладнення, пов'язані з низькою біодоступністю цих засобів при пероральному застосуванні.

Авторами цього винаходу несподівано було з'ясовано, що біодоступність цих сполук, у тому числі непадутанту, значно покращувалася при застосуванні лікарських форм, що містили ці активні сполуки, до дитинчат пацюків, що забезпечувало їх особливу придатність для використання у лікуванні колік немовлят, при яких пероральне введення є найбільш зручним та найпростішим способом застосування.

До групи антагоністів NK2, яким віддається перевага, належать сполуки, описані у EP815126, зокрема, продукти формули (I) за пп. 1-10, більш

конкретно, продукти, що входять до групи, яку складають:

цикло((Asn( $\beta$ -D-2-деокси-2-ацетамідо-Glc)-Asp-Trp-Phe-Dap-Leu)цикло(2 $\beta$ -5 $\beta$ )) (непадутант, приклад 4);

цикло((Asn( $\beta$ -D-галактопіранозил)-Asp-Trp-Phe-Dap-Leu)цикло(2 $\beta$ -5 $\beta$ )) (приклад 12);

цикло((Asn(4-O-( $\alpha$ -D-Glc)-( $\beta$ -D-Glc)-Asp-Trp-Phe-Dap-Leu)цикло(2 $\beta$ -5 $\beta$ )) (приклад 17);

цикло((Dap(лактобіоніл)-Asp-Trp-Phe-Dap-Leu)цикло(2 $\beta$ -5 $\beta$ )).

Додаткову групу сполук - антагоністів NK2, яким віддається перевага, відповідно до цього винаходу складають сполуки, описані у WO 03037916, зокрема, продукти формули (I) за пп. 1-8, більш конкретно, продукти, що входять до групи, яку складають:

N <sup>$\alpha$</sup> [(N <sup>$\alpha$</sup> (бензо[b]тіофеніл-2-ілкарбоніл)-1-аміноциклопентан-1-карбоніл)-D-фенілаланін-N-[3(морфолін-4-іл)пропіл]амід (Приклад 1);

трифторацетат[1(2-феніл-1(R)-{[(тетрагідропіран-4-ілметил)піперидин-4-ілметил]карбамоїл}етилкарбамоїл)циклопентил]аміду 6-бромбензо[b]тіофен-2-карбонової кислоти (Приклад 69);

[1(2-феніл-1(R)-{[(тетрагідропіран-4-ілметил)піперидин-4-ілметил]карбамоїл}етилкарбамоїл)циклопентил]амід 6-бромнафталін-2-карбонової кислоти (Приклад 72);

[1(2-феніл-1(R)-{[(тетрагідропіран-4-ілметил)піперидин-4-ілметил]карбамоїл}етилкарбамоїл)циклопентил]амід 5-йодбензофуран-2-карбонової кислоти (Приклад 127);

[1(2-феніл-1(R)-{[(тетрагідропіран-4-ілметил)піперидин-4-ілметил]карбамоїл}етилкарбамоїл)циклопентил]амід 6-метилбензо[b]тіофен-2-карбонової кислоти (Приклад 139);

а також сполуки, описані у WO 0129066, зокрема, продукти формули (I) за пп. 1-3, більш конкретно, продукти, що входять до групи, яку складають:

цикло{-Suc[1-(R)-2(4-морфолін-4-іл-піперидин-1-іл)ацетиламіно]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>NH]-} (приклад 2);

цикло{-Suc[1-(R)-2(4-морфолін-4-іл-піперидин-1-іл-ацетил)аміно]-Trp(5-F)-Phe-[(R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>NH]-} (приклад 4).

Ще одну групу сполук, яким віддається перевага для цілей цього винаходу, складають сполуки - антагоністи NK2 або змішані антагоністи NK2/NK3, NK1/NK2 та NK1/NK2/NK3, вибрані з групи, яку складають:

(S)-N-[4-(4-ацетамідо-4-фенілпіперидин-1-іл)-2-(3,4-дихлорфеніл)бутил]-N-метилбензамід (середутант, SR48968, фірма Sanofi-Aventis);

4-[1-[2-[1-(циклопропілметил)-3(S)-3,4-дихлорфеніл]-6-оксопіперидин-3-іл]етил]азетидин-3-іл]піперазин-1-сульфонамід (UK224671, фірма Pfizer);

(+)-(R)-N-[1-[2-[4-бензоіл-2-(3,4-дифторфеніл)морфолін-2-іл]етил]-4-фенілпіперидин-4-іл]-N',N'-диметилсечовина (SR144190, фірма Sanofi-Aventis);

5(S)-(3,4-дихлорфеніл)-1-(4,4-дифторциклогексилметил)-5-[2-[3-(4-фторпіперидин-1-іл)азетидин-1-іл]етил]піперидин-2-он (UK290795, фірма Pfizer);

S-оксид N-[2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[спіро[бензо[b]тіофен-1(3H),4'-піперидин]-1'-іл]бутил]-N-метилбензаміду (YM38336, фірма Yamanouchi);

фумарат N-[2-(3,4-дихлорфеніл)-4-(3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроспіро-[ізохінолін-1,4'-піперидин]-1'-іл)бутил]-4-фтор-N-метилбензаміду (YM44781, фірма Yamanouchi);

2-феніл-3-[4-(1-піперидиніл)піперидин-1-ілметил]-N-[1(S),2,2-триметилпропіл]хінолін-4-карбоксамід (SB414240, фірма GlaxoSmithKline);

2-бензил-4-(2-бензилоксіетил)-1-(N-трет-бутилкарбамоіл-L-глутамініл-L-триптофін)сесікарбазид (TAC363, фірма UCB);

5-(3,4-дихлорфеніл)-4(R)-[N-метил-3,5-біс(трифторметил)бензамідо]-N-[2-оксопергідроазепін-3(R)-іл]-2(E)-пентенамід (DNK333, фірма Novartis);

цитрат 3-ціано-N-[2(S)-(3,4-дихлорфеніл)-4-[4-метокси-2-[[S(S)-метилсульфініл]феніл]піперидин-1-іл]бутил]-N-метилнафталін-1-карбоксаміду (ZD2249, фірма AstraZeneca);

фумарат 3-ціано-N-[2(S)-(3,4-дихлорфеніл)-4-[4-[2-[(8)-метилсульфініл]-феніл]піперидин-1-іл]бутил]-N-метилнафталін-1-карбоксаміду (ZD6021, фірма AstraZeneca);

N-[2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[3-оксо-1,2,3,4-тетрагідроспіро[ізохінолін-1,4'-піперидин]-1'-іл]бутил]3,4,5-триметокси-N-метилбензамід (YM44778, фірма Yamanouchi);

гідрохлорид 1'-[2-[2(R)-(3,4-дихлорфеніл)-4-(3,4,5-триметоксibenзоіл)-морфолін-2-іл]-етил]спіро[бензо[c]тіофен-1(3H)-4'-піперидин] 2(S)-оксиду (R113281, фірма Sankyo);

N-[3(R)-(3,4-дихлорфеніл)-5-[4-[3(R)-(N-метилкарбамоілметил)-2-оксопіперидин-1-іл]піперидин-1-іл]-2(2)-(метоксиіміно)пентил]-N-метил-3,5-дихлорбензамід (SCH206272, фірма Schering).

Фармацевтичні препарати, придатні для лікування колік немовлят, являють собою пероральні форми, зокрема:

- краплі для педіатрії,
- сиропи.

Для виготовлення вищезазначених фармацевтичних форм антагоніст тахікініну, зокрема, антагоніст NK2, що застосовується як активний інгредієнт, використовують у концентрації від 0,01мг/мл до 50мг/мл, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, від 0,1мг/мл до 10мг/мл. Згадані препарати можна застосовувати один або кілька разів на добу, залежно від потреби та на основі рекомендацій лікаря-куратора.

У препаратах присутні також фармацевтично прийнятні допоміжні речовини для застосування у педіатрії, наприклад, підсолоджувачі (цукри, в тому числі глюкоза), смакоароматичні домішки (на-

приклад, фруктові ароматизатори, полунишний ароматизатор, малиновий ароматизатор, вершковий ароматизатор), солубілізатори (наприклад, полісорбат, полівінілпіролідон, карбоксиметилцелюлоза), консерванти та антиоксиданти (наприклад, сорбінова кислота та аскорбінова кислота) та інші допоміжні речовини.

Ці допоміжні речовини призначені також для маскування можливого гіркого смаку використовуваної активної речовини.

Для введення в організм пацієнта ці препарати можна додавати до харчових продуктів, що застосовуються для годування немовлят, зокрема, до молока.

Приклади Нижче подано необмежувальні приклади здійснення цього винаходу.

#### Приклад 1

Препарат у формі крапель для застосування у педіатрії, який містить (на 100мл водного розчину):

Непадутант	0,20г
Полісорбат 80	1,25г
Глюкоза	40г
Сорбінова кислота	0,10г
Натрієва карбоксиметилцелюлоза	2,0г
Малиновий ароматизатор	0,0035г
Вершковий ароматизатор	0,0015г.

#### Приклад 2

Препарат у формі крапель для застосування у педіатрії, який містить (на 100мл водного розчину):

Непадутант	0,20г
Полісорбат 80	1,25г
Глюкоза	25г
Сорбінова кислота	0,10г
Натрієва карбоксиметилцелюлоза	2,0г
Малиновий ароматизатор	0,0035г
Вершковий ароматизатор	0,0015г.

#### Приклад 3

Препарат у формі крапель для застосування у педіатрії, який містить (на 100мл водного розчину):

Непадутант	0,20г
Полісорбат 80	1,0г
Глюкоза	40г
Сорбінова кислота	0,10г
Натрієва карбоксиметилцелюлоза	2,0г
Полівінілпіролідон (Povidone F12)	2,0г.

#### Приклад 4

Препарат у формі крапель для застосування у педіатрії, який містить (на 100мл водного розчину):

Непадутант	0,20г
Полісорбат 80	0,5г
Глюкоза	40г
Сорбінова кислота	0,10г
Гідроксипропіл-бетадекс	10г.

#### Приклад 5

Препарат у формі крапель для застосування у педіатрії, який містить:

[1(2-феніл-1(R)-{[(тетрагідропіран-4-ілметил)-піперидин-4-ілметил]карбамоіл}етилкарбамоіл)циклопентил]амід метилбензо[b]тіофен-2-карбоної кислоти	10мг
Моноетиловий простий ефір діетиленгліколю	250мг
Полісорбат 20	250мг
Лимонна кислота	10мг.

#### Біологічна активність

Композиції відповідно до цього винаходу були випробувані на біологічну активність *in vivo* на новонароджених пацюках за поданою нижче методикою.

а) Пацюкам у віці від 7 діб до 10 діб, як самкам, так і самцям, вводили внутрішньоочеревинно селективний агоніст NK2  $\beta$ -Ala<sup>8</sup>-NKA(4-10) у дозі 15мкг/кг. Потім тваринам вводили перорально 10% суспензію вугілля в 1% розчині метилцелюлози в об'ємі 15мл/кг. Таку саму суспензію вугілля вводили

ли контрольній групі, яка не одержувала агоніста NK2.

Було з'ясовано, що внутрішньоочеревинне введення  $\beta$ -Ala<sup>8</sup>-NKA(4-10) у дозі 15мкг/кг здатне спричинити значне підвищення швидкості проходження вмісту через кишечник.

б) Пацюкам у віці від 7 діб до 10 діб, як самкам, так і самцям, вводили перорально композицію, яка містила непадутант, у дозах 0,5мг/кг та 2,5мг/кг відповідно за 2год, 4год та 6год перед внутрішньоочеревинним введенням селективного агоніста NK2  $\beta$ -Ala<sup>8</sup>-NKA(4-10) у дозі 15мкг/кг, вибраній як доза, здатна спричинити значне підвищення швидкості проходження вмісту через кишечник. Виявлено, що введення непадутанту здатне значною мірою запобігти підвищенню швидкості проходження вмісту через кишечник, індукованому стимуляцією рецепторів NK2 агоністом  $\beta$ -Ala<sup>8</sup>-NKA(4-10).

с) За відсутності введення агоніста NK2  $\beta$ -Ala<sup>8</sup>-NKA(4-10) введення композицій, що містили непадутант, не впливало на основну швидкість проходження вмісту через кишечник у дитинчат пацюків, вимірювану через 6год після введення у дозі 2,5мг/кг.